

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده داروسازی و علوم دارویی

پایان نامه دکترای عمومی داروسازی

عنوان :

بررسی سمیت تعدادی از ترکیبات نیترواستخلاف شده در موقعیت

ارتو، متاوپارای فنیل، فتوکسی اتیل ۵-نیترو-۲-نتیل ایمیدازول

برروی رده های سلولی MCF-7 و HT-29، A549

توسط :

مهسا مرادی

به راهنمایی:

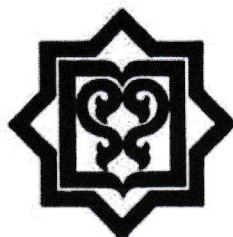
دکتر صالحه صبوری

دکتر احسان فقیه میرزایی

دکتر علی اسدی پور

شماره پایان نامه: ۹۴۲

آذر ماه ۱۳۹۶



**Kerman university of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

**Pharm.D Thesis**

**Title:**

**Evaluation of cytotoxicity of some ortho, meta and para nitro phenyl substituted, phenoxy ethyl 5-nitro-2-methyl imidazole derivatives on A549 , MCF7 , and HT-29 cell lines**

**By:**

**Mahsa Moradi**

**Supervisors:**

**Dr. Salehe Sabouri**

**Dr. Ehsan Faghih-mirzaei**

**Dr. Ali Asadipour**

**Fa11 2017**

**Thesis No:942**

## چکیده

مقدمه: امروزه یکی از مهمترین مشکلات بیماری سرطان است که هر ساله افراد زیادی را مبتلا میکند. بیماران مبتلا به سرطان دچار مشکلات جسمی، روحی و اجتماعی زیادی میشوند که این مشکلات باعث اختلال در روند طبیعی زندگی و کیفیت آن می گردد. روش درمانی اصلی و شایعی که امروزه برای درمان سرطان استفاده می شود شامل جراحی عضو سرطانی، رادیو تراپی و شیمی درمانی می باشد. سلول های سرطانی در مقایسه با سلول های نرمال بدن رشد سریعی داشته و نیاز به خونرسانی بیشتری دارند. مشتقات حلقه نیتروایمیدازول، از جمله ترکیباتی هستند که برای هدف درمانی سرطان در دست بررسی هستند. لذا در این مطالعه به بررسی اثرات مشتقات جدید نیتروایمیدازول که قبلاً توسط این محققین سنتز شده بر روی تکثیر رده های سلولی سرطانی و مقایسه اثرات ضد تکثیری (بالقوه ضد توموری) مشتقات و استخلاف ها پرداخته می شود.

روش کار: مشتقات نیتروایمیدازول بعد از ساخته شدن توسط پژوهشگران دانشکده داروسازی کرمان در اختیار ما قرار گرفت. تعیین اثرات سیتوتوکسیسیته آن ها به روش MTT Proliferation Assay انجام شد؛ بدین صورت که تعداد ده هزار سلول در هر چاهک ظرف 96well کشت داده شد و در فاز لگاریتمی رشد، سلولها با غلظتهای مختلف مشتقات دارویی سنتز شده و داروی دوکسوروبیسین به عنوان کنترل مثبت و بمدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. در هر دور آزمایش گروههای کنترل در نظر گرفته شد. سپس در زمانهای ۲۴ ساعت بعد از تیمار، MTT به سلولها اضافه گردید و تغییرات جذب هر well بعد از ۴ ساعت خوانده شد. در پایان با ترسیم منحنیهای دوز-پاسخ، مقادیر دوزی از دارو

که باعث مهار ۵۰ درصدی در رشد سلولها ( $IC_{50}$ ) برای هر دارو محاسبه گردید. محاسبه  $IC_{50}$  با آنالیز Probit و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS انجام گرفت.

نتایج: بر اساس محاسبات انجام شده، بهترین اثر (کمترین  $IC_{50}$ ) بر روی رده سلولی MCF7 مربوط به ترکیب 3NP با مقدار  $71/77 \mu g/ml$  بود. بهترین  $IC_{50}$  برای رده سلولی A549 مربوط به ترکیب 2,4 NP با مقدار  $104/04 \mu g/ml$  بود. کمترین  $IC_{50}$  برای رده سلولی HT-29 نیز مربوط به ترکیب 3NP با مقدار  $108/36 \mu g/ml$  بود. لازم به ذکر است هر سه این ترکیبات برای هر سه رده سلولی  $IC_{50}$  کمتر از  $150 \mu g/ml$  داشتند اما ترکیب 2NP برای هیچ رده ای مناسب نبود.

کلمات کلیدی: مشتقات متروایمیدازول، سمیت سلولی، MTT، رده سلولی

### Abstract

**Introduction:** Nowadays, one of the most important problems is cancer that affects many people. Cancers patients suffer from physical, emotional and social problems.

These problems can interfere with their life style. The main procedure of treatments of this disease are surgery, radiotherapy, and chemotherapy. Cancer cells grow faster than normal cells so need more blood vessels to be fed. Nitroimidazole derivatives are a class of molecules which are under development for cancer target therapy. Therefore, in this study we present the evaluation of the cytotoxic effects of newly synthesized nitroimidazole derivatives, which were synthesized previously, on cancer cell lines.

**Methods and materials:** Nitroimidazole derivatives were previously synthesized by researchers in Kerman pharmacy faculty. Cytotoxicity evaluation were performed with MTT proliferation assay. About 10000 cells were cultured in each well of 96 well plates .The cells were treated with different concentrations of the compounds doxorubicin was as positives control .MTT for 24 h solution was added to each well after 24h and cells were further incubated for 4 h. Then absorbance at 570nm was measured .IC50 for each deriuatiue was calculated form dose- response curve using probit analysis in spss software.

**Results:** The best effect (least IC50) on MCF7 cell line was related to compound 3NP(71.67  $\mu\text{g /ml}$ ).least IC50 for AS49 cell line way related to 2,4NP(104.04  $\mu\text{g /ml}$ )and for HT-29 cell line to 3NP(108.36  $\mu\text{g /ml}$ ).It is important to mention that 3 compounds showed IC50 values less than 150 mg/ml on three used cell lines, but 2NP was not cytotoxic for the cell lines.

**Key words:** Nitroimidazole derivatives, cytotoxicity, MTT, cell line.





دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان  
دانشکده داروسازی

پایان نامه مهسا مرادی دانشجوی داروسازی ورودی ۸۹ شهریه پرداز به شماره ۹۴۲

تحت عنوان:

"بررسی سمیت سلولی تعدادی از ترکیبات تیترو استلاف شده در موقیت ارتو، متا و پارای فیل، توکسی ایل ۵-یترو-۲-تیل

ایمیدازول بر روی رده های سلولی HT-29, MCF-7, A549"

اساتید راهنما:

۱- دکتر صالحه صبوری

۲- دکتر احسان فقیه میرزایی

۳- دکتر علی اسدی پور

هیئت محترم داوران به ترتیب حروف الفبا:

۱- دکتر ازاده امین زاده

۲- دکتر بهزاد بهنام

۳- دکتر مهدی عباس زاده

۴- دکتر میترا مهرمانی

در تاریخ ۹۶/۹/۵ مورد ارزیابی قرار گرفت و با نمره (با عدد) ..... ۱۹/۶۸  
(با حروف) ..... مورد قبول واقع شد به تصویب رسید.

دکتر یعقوب پور شجاعی

رئیس اداره پایان نامه

دکتر محمود رضا حیدری

رئیس دانشکده

